

ЗД-53. ЦИКЛИЧЕСКИЕ ГИДРОКСАМОВЫЕ КИСЛОТЫ: СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

В. Н. Осипов^{1,2}, А. В. Громыко², А. Н. Балаев², М. Е. Неганова³,
Д. В. Авдеев⁴, Д. С. Хачатрян⁵

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина МЗ РФ,
115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 23

² АО «Фарм-Синтез», 121357, Россия, Москва, ул. Верейская, 29, стр. 134

³ Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Россия, Черноголовка, Северный пр., 1

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ,
121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

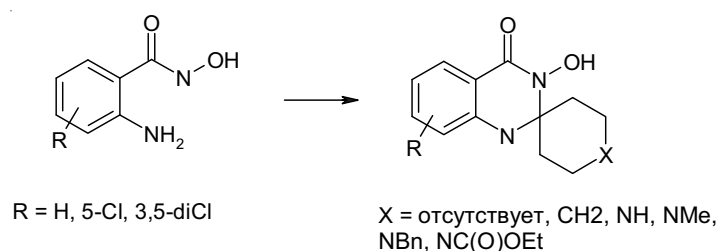
⁵ Институт химических реактивов и особо чистых химических веществ
Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»,
107076, Россия, Москва, Богородский вал, 3

E-mail: vosipov@pharm-sintez.ru

Циклические гидроксамовые кислоты присутствуют в ряде природных и синтетических соединений, которые показали разнообразные виды биологической активности. Среди них есть перспективные противоопухолевые [1], антибактериальные [2] и антивирусные [3] соединения. Соединения с эндоциклической N-гидроксигруппой имеют преимущество в силу своей большей метаболической стабильности, поскольку известно, что линейные одинарные связи N–O могут метаболизироваться в высокореакционные соединения, которые вызывают серьезные побочные эффекты [4].

Ранее было показано, что спироциклические гидроксамовые кислоты хелатируют металлы переменной валентности, за счет этого проявляют ингибирующую активность в отношении гистоновых деацетилаз и могут рассматриваться как перспективные противоопухолевые соединения [5].

Нами синтезирован ряд новых циклических гидроксамовых кислот, производных 3-гидрокси-2,3-дигидрохинозолина со спироциклическим фрагментом. Целевые соединения получали циклизацией антранилгидроксамовых кислот с карбонильными соединениями.



Проведены комплексные исследования антиоксидантной, железохелатирующей, радикал-связывающей и цитотоксической активности полученных соединений.

Библиографические ссылки

1. Synthesis and in vitro antitumor activity of substituted quinazoline and quinoxaline derivatives: Search for anticancer agent / M. N. Noolvi [et al.] // Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson, 2011. Vol. 46, № 6. P. 2327–2346.
2. In vitro antimicrobial activity of some cyclic hydroxamic acids and related lactams / A. L. Davis [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. American Society for Microbiology Journals, 1978. Vol. 13, № 3. P. 542–544.

3. Bicyclic 1-Hydroxy-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide-Containing HIV-1 Integrase Inhibitors Having High Antiviral Potency against Cells Harboring Raltegravir-Resistant Integrase Mutants / X. Z. Zhao [et al.] // J. Med. Chem. American Chemical Society, 2014. Vol. 57, № 4. P. 1573–1582.

4. Rani R., Granchi C. Bioactive heterocycles containing endocyclic N-hydroxy groups // Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson, 2015. Vol. 97. P. 505–524.

5. Chemosensitizing Activity of Histone Deacetylases Inhibitory Cyclic Hydroxamic Acids for Combination Chemotherapy of Lymphatic Leukemia / D. V. Mishchenko [et al.] // Curr. Cancer Drug Targets. 2018. Vol. 18, № 4. P. 365–371.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 18-33-01185 мол_а.